

**DER EINFLUSS DES ORALEN ANTIMYKOTIKUMS BAY C 9263
AUF DAS BLUTBILD UND AUF DIE FUNKTION
DES HERZENS, DER LEBER UND DER NIERE.**

Inge-Friederike Hoh

1973

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung der
Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Der Einfluß des oralen Antimykotikums BAY c 9263
auf das Blutbild und auf die Funktion des Herzens,
der Leber und der Niere.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Inge-Friederike Hoh
aus München

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 1973



Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. PROBLEM	1
II. METHODE	3
1. Material	3
2. Versuchsanordnung	4
3. Bestimmungsmethode	6
III. ERGEBNISSE	8
1. Graphische Darstellungen	9
2. EKG	20
3. Subjektive Wirkung des Präparates	27
IV. DISKUSSION	28
1. Auswertung des Blutbildes	28
2. Blutzucker	28
3. Blutsenkung	29
4. Leberfunktion	29
5. Fettstoffwechsel	32
6. Nierenfunktion	35
7. EKG-Auswertung	36
V. ZUSAMMENFASSUNG	37
VI. LITERATURANGABEN	38

I. PROBLEM

Die Therapie von lebensbedrohlichen, akuten und chronischen Organ- und Systemmykosen bereitet den Ärzten bis heute ein großes Problem. Von der Pharmaforschung der Firma BAYER wurde das Präparat "BAY c 9263" synthetisiert, ein Antimykotikum mit extrem breitem Wirkungsspektrum. Erfasst werden:

1. Sproßpilze, Chromomyceten, biphasische Pilze
2. Schimmelpilze, besonders Aspergillus
3. Trichophyton

Je nach Konzentration wirkte "BAY c 9263" fungistatisch bis fungizid.

Chemisch handelt es sich um (1-imidazolyl)-diphenyl-essigsäure-methylester-hydrochlorid (Abb. 1), eine geschmacklose, gelbliche Substanz, in Wasser löslich. Es wird in magensaftlöslichen Kapseln zu je 500 mg oral verabreicht. Im Vergleich zu den bisherigen systemisch wirkenden Antimykotika kommt dieser Applikationsvorteil besonders bei der Langzeitbehandlung zum Tragen.

Ausgedehnte subchronische und chronische Toxizitätsuntersuchungen an Ratte und Hund (Beagle-Hunde) zeigten:

1. Histopathologische Veränderung

a) Leber:

Absolute und relative Organgewichtvermehrung.
Geringgradige periphere Verfettung bei der Ratte, perivaskuläre, lymphocytäre Infiltrate und Nekrobiosen der Leberzellen beim Hund.

b) Niere:

Leichte Degenerationserscheinungen der distalen Tubulus-Epithelzellen. Verdickung der Bowman'schen Kapsel, Schrumpfung der Glomerula und vereinzelte Tubulusepithelzellverfettung.

c) Nebenniere:

Degeneration der Zona faszikulata, Zellkernpyknosen, Nekrobiosen, erhöhte Organgewichte bei Ratte und Hund.

2. Subchronische Toxizität

Bei der Ratte wurde eine Verminderung der Leukocyten, der Erythrocyten und des Hämoglobins festgestellt. Beim Hund fand sich eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Die histopathologischen Veränderungen der Leber, Niere und Nebenniere machen eine Kontrolle ihrer Funktionsgrößen während eines Versuches notwendig. Die Verminderung des weißen und roten Blutbildes und die Senkung des Hb-Gehaltes machen die Prüfung des Blutbildes wichtig. Der Inhalt der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirkung des Präparates " BAY c 9263 " auf das Blutbild, die Leber- und Nierenfunktion und das EKG des Menschen aufzuzeigen.

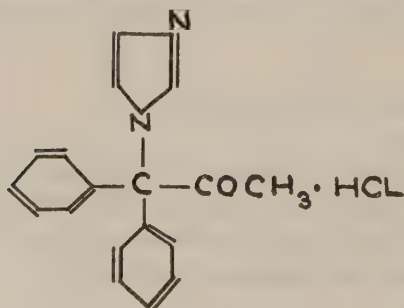


Abb. 1

II. METHODE

In den subchronischen Toxizitätsuntersuchungen bei Ratte und Hund zeigten klinisch-chemische bzw. histologische Befunde eine deutlich dosisabhängige Wirkung des Antimykotikums "BAY c 9263" auf die Leberfunktion, das Blutbild und die Nebennierenrindenfunktion. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu überprüfen, ob "BAY c 9263" bei oraler Applikation in der therapeutischen Dosis auch beim Menschen zu einer mit labormedizinischen Methoden faßbaren Veränderung der obigen Funktionswerte führt und welche Konsequenzen sich hieraus ableiten.

1. Material

Als Testpersonen stellten sich sechs Studenten und drei Studentinnen zur Verfügung im Alter von 22 - 25 Jahren. Die Teilnahme an dieser klinisch-pharmakologischen Studie geschah auf freiwilliger Basis. Alle Probanden waren über das Ziel der Untersuchung und über die bisher vorliegenden tierexperimentellen und klinischen Ergebnisse informiert worden. Sie waren alle gesund und standen unter keiner Medikation. Zwei von den weiblichen Versuchsteilnehmern nahmen Ovulationshemmer. In beiden Fällen handelte es sich um ein Präparat von Schering "Eugynon", bei einer Applikationsdauer von länger als einem Jahr. Alle Probanden waren angehalten, auf Nicotin und Alkohol zu verzichten. Diese neun Teilnehmer wurden in drei Gruppen zu je drei Personen eingeteilt. Größe und Gewicht der Versuchspersonen kann aus Tabelle 1 entnommen werden.

Versuchsperson	Geschlecht	Name	Gewicht in kg	Größe in cm
Vp.1	männlich	HI.Al.	72	178
Vp.2	weiblich	AN.El.	62	167
Vp.3	männlich	HE.Fr.	80	179
Vp.4	männlich	SE.Al.	78	177
Vp.5	männlich	SE.Ot.	83	180
Vp.6	männlich	DA.He.	75	174
Vp.7	weiblich	FL.Mo.	60	160
Vp.8	männlich	GE.Ka.	71	179
Vp.9	weiblich	NI.Ro.	59	162

Tabelle 1

2. Versuchsanordnung

Als erstes wurde vor Kapseleinnahme durch Blutentnahme

- a) das Blutbild
- b) die Funktion der Leber
- c) die Funktion der Niere
- d) die Elektrophorese

bestimmt, der Harnstatus erhoben und ein EKG geschrieben. Dann wurde die Wirkung des Antimykotikums untersucht nach folgendem Zeitplan für jede der drei Gruppen bei der Einnahme von je 500 mg, d.h. 1 Kapsel etwa alle 8 Stunden, also um 6.00 Uhr, 14.00 Uhr und um 22.00 Uhr.

1. Tag: Vor Kapseleinnahme, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden und 8 Stunden nach Kapseleinnahme wurde ca. 5 ccm Blut abgenommen, dessen Plasma abzentrifugiert wurde. Im mykologi-

schen Labor des Instituts für medizinische Mikrobiologie der BAYER AG wurde die Pharmakokinetik des am Abnahmetag zugesandten, tiefgekühlten Plasmas nach einer mikrobiologischen Methode untersucht.

2. Tag: Von jeder Person wurde ein EKG geschrieben (keine Belastung vorher) und der Nüchternblutzucker bestimmt.
3. Tag: Um die von a) - d) aufgeführten Werte zu kontrollieren, wurde ca. 10 ccm Blut abgenommen. Zur Harnuntersuchung wurde eine Probe des Morgenurins genommen, Sammelurin wäre für die vorgesehenen Untersuchungen ungeeignet gewesen. Nüchternblutzuckerbestimmung wie am Tag zuvor.
4. Tag: Wie 1. Tag.
5. Tag: Wie 2. Tag.
6. Tag: Keine Untersuchung, Nüchternblutzuckerbestimmung.
7. Tag: Wie 3. Tag.
8. Tag: Keine Blutentnahme.

Die Blutuntersuchungen erfolgten nach unten aufgeführten Methoden.

3. Bestimmungsmethode

Blutbild

Hbg	Photometrische Cyanhämoglobin- methode
Hb E	durch Berechnung
Erythrocyten	in der Neubauerzählkammer
Leukocyten	wie Erys, als Verdünnung Türk'sche Lösung
Stabkernige	)
Segmentkernige	)
Lymphocyten	) nach Pappenheim
Eosinophile	)
Monocyten	)
Basophile	)
Thrombocyten	Direkte Zählung in der Zähl- kammer
Retikulocyten	Färbung am Objektträger

Blutzucker

GOD-Methode

BKS

nach Westergren

Leberfunktion

SGPT	Monotest
SGOT	Monotest
Alk. Phosphatase	Farbtest
Ges. Bilirubin	Farbtest
Gesamteiweiß	Biuret-methode
Elektrophorese	Papierelektrophorese
LAP	Farbtest

Fettstoffwechsel

Gesamtlipide	Sulfophosphorvanillinreaktion
Freie Fettsäure	Dole'sche Methode mit Nilblau als Indikator
Triglyceride	Farbtest, Indikatorreaktion: DPNH-Abnahme
Cholesterin	Farbtest
Freies Cholesterin	durch Rigitanidfällung wird
30 % d. Gesamtchol.	freies Cholesterin von Ester- cholesterin getrennt
Estercholesterin	errechnet, 70 % des Gesamt- cholesterin
Gesamtglycerin	enzymatische Bestimmung von Glycerin im Serum durch UV-Test mit NADH
Glycerid-Glycerin	berechnet aus Gesamtglycerin
Freies Glycerin	berechnet aus ΔE

Nierenfunktion

Harnstoff	Farbtest
Serumcreatin	Farbtest
Harncreatinin	Farbtest

EKG

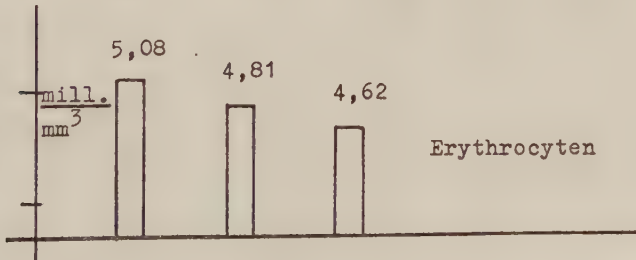
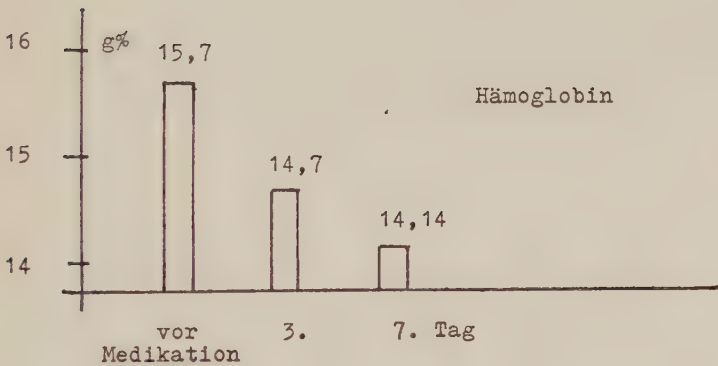
Das EKG wurde vor Kapseleinnahme, am 2. und 5. Versuchstag etwa 2 Stdn. nach erster Kapseleinnahme mit einem Apparat der Firma Hellige abgenommen, mit der Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec wurde Ableitung I, II und III, aVR, aVL und aVF, V_1 - V_6 geschrieben.

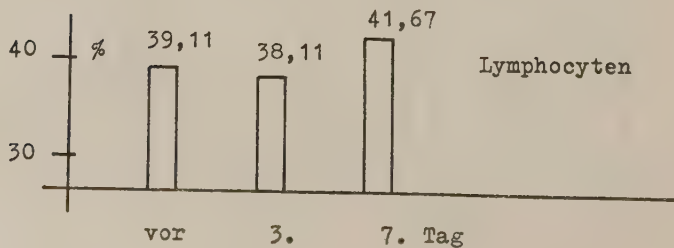
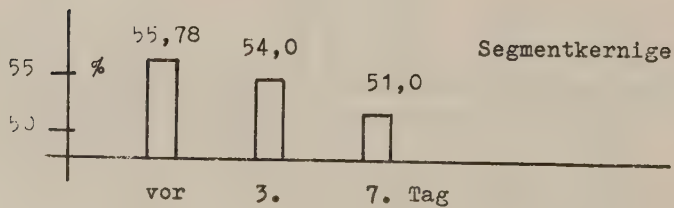
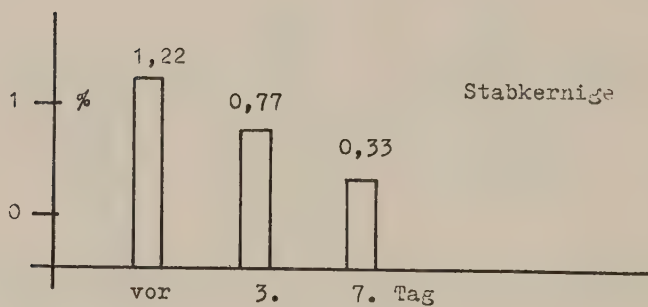
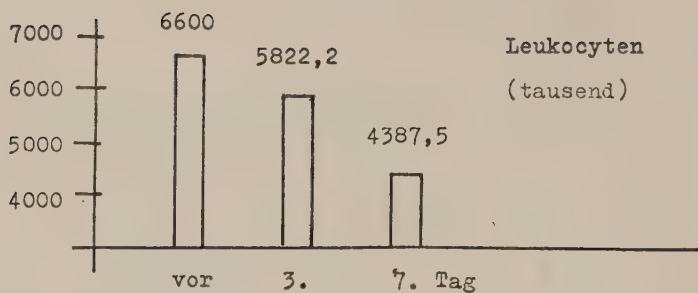
III. ERGEBNISSE

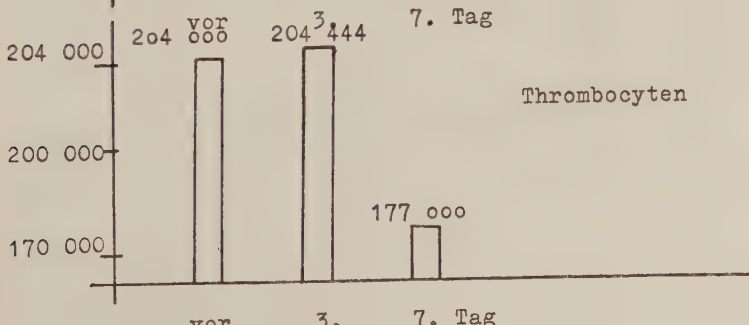
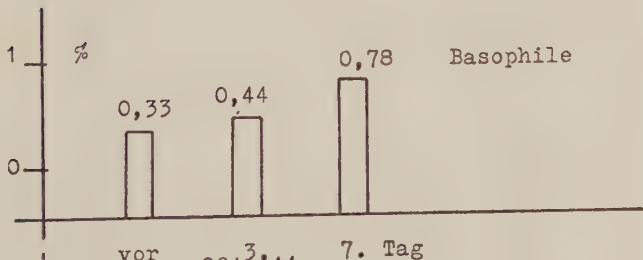
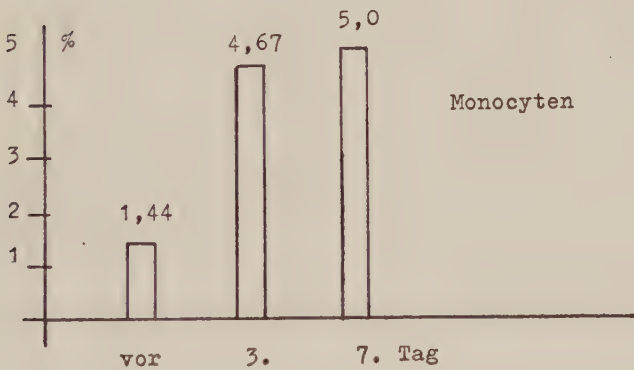
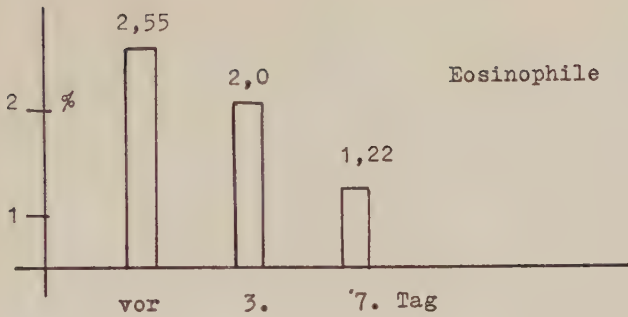
Legende für die graphischen Darstellungen
der Laborwerte:

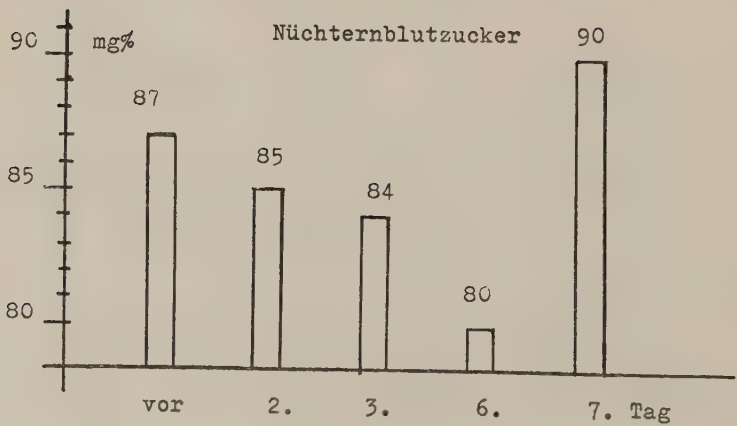
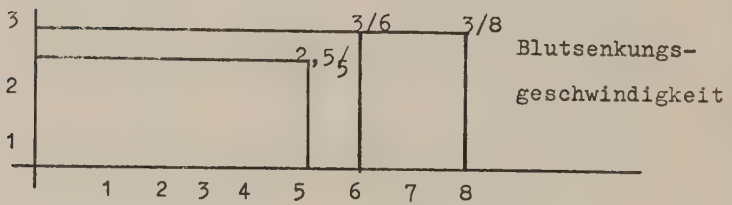
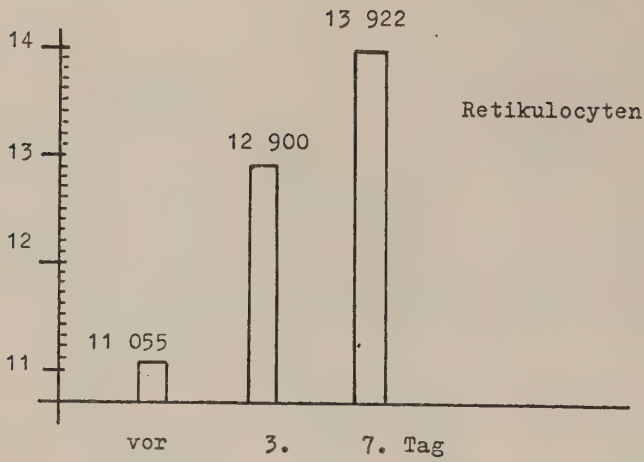
Tag der Unter- suchung:	Mittelwerte der Ergebnisse		
	vor Medikation	3. Tag nach Medikation	7. Tag

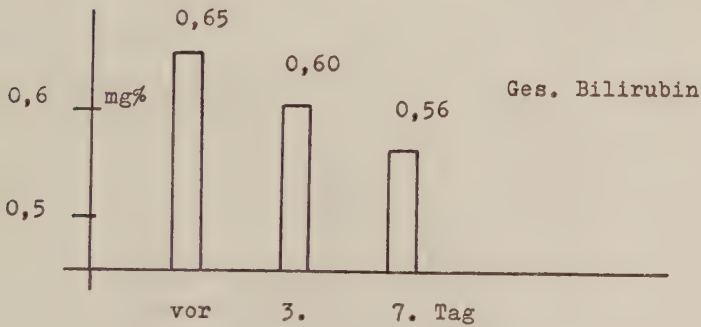
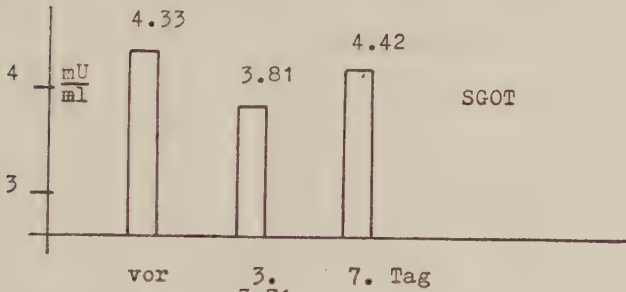
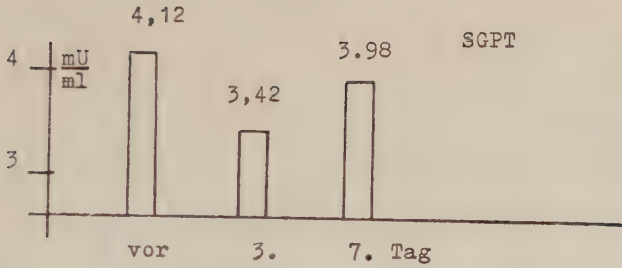
1. Graphische Darstellungen

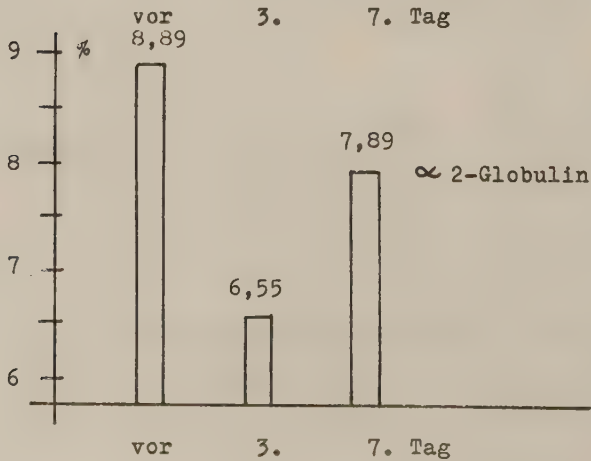
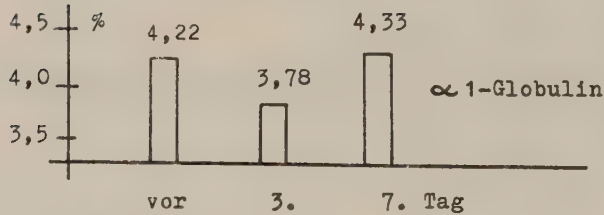
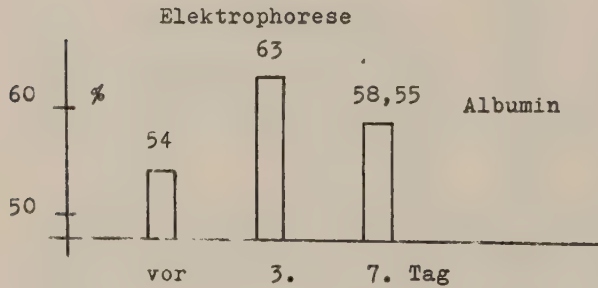
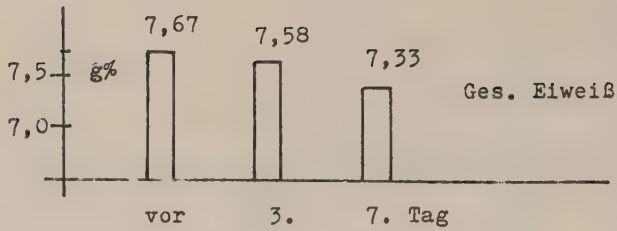


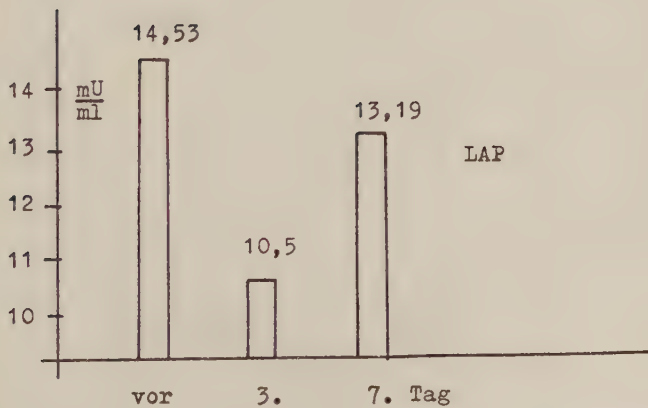
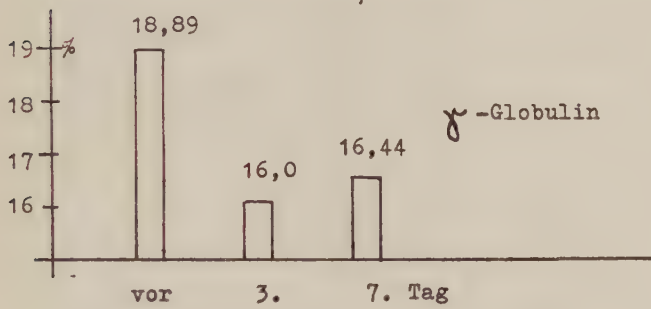
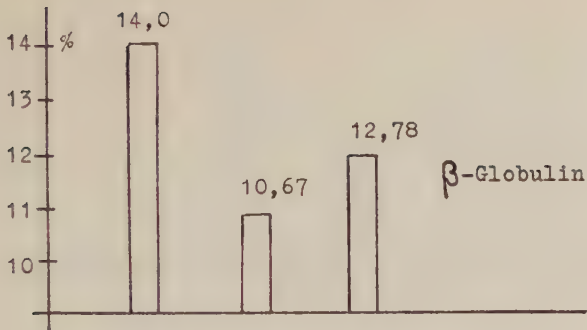


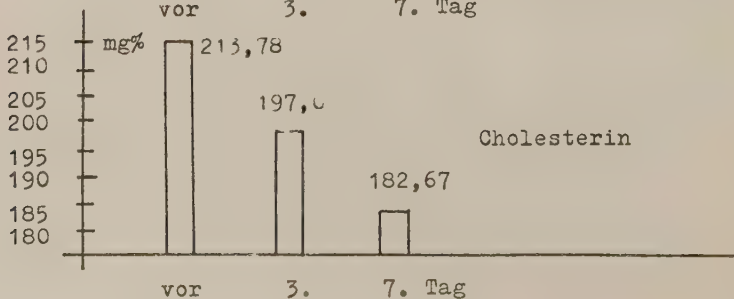
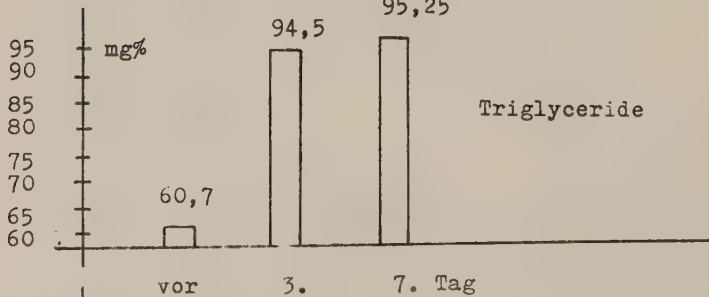
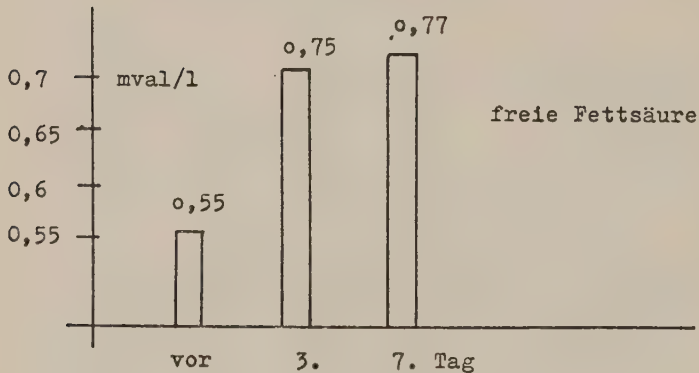
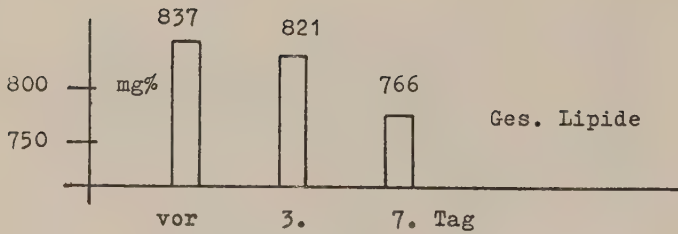


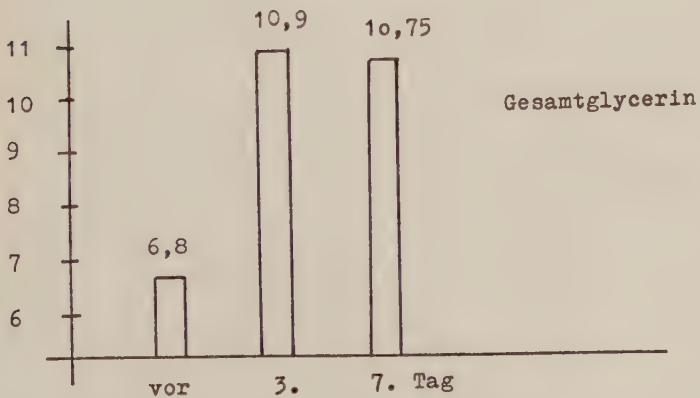
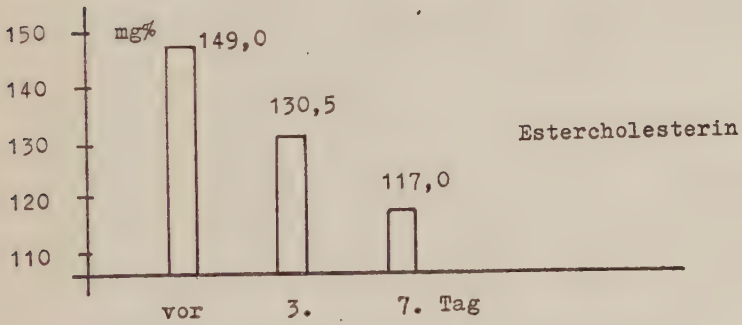
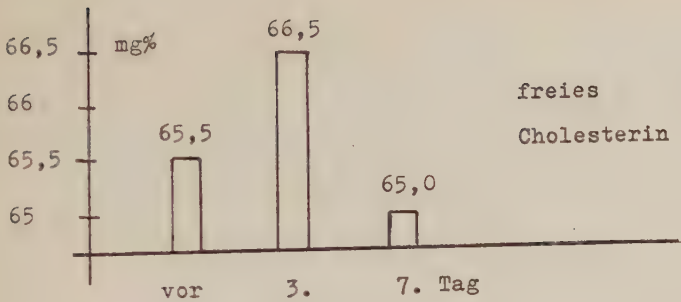


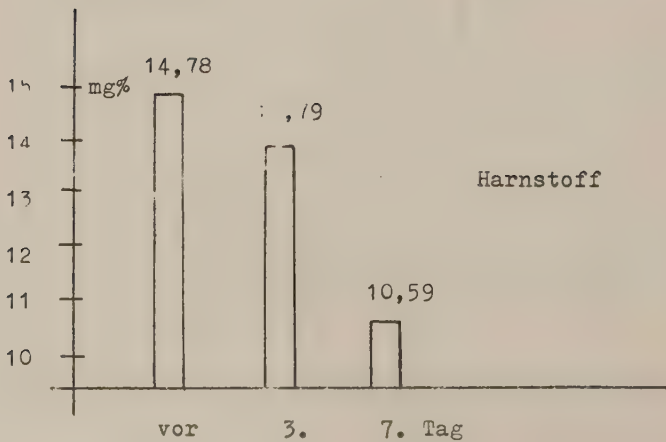
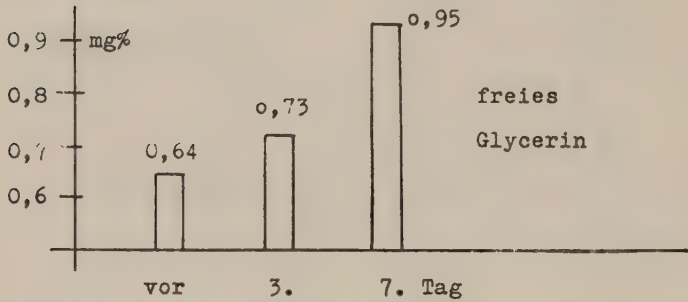
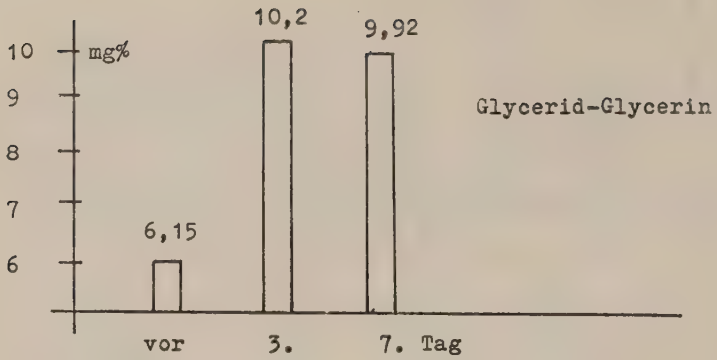


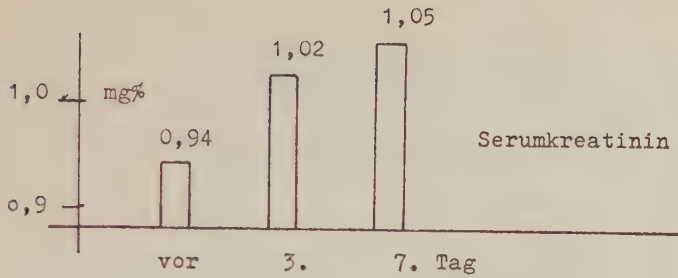












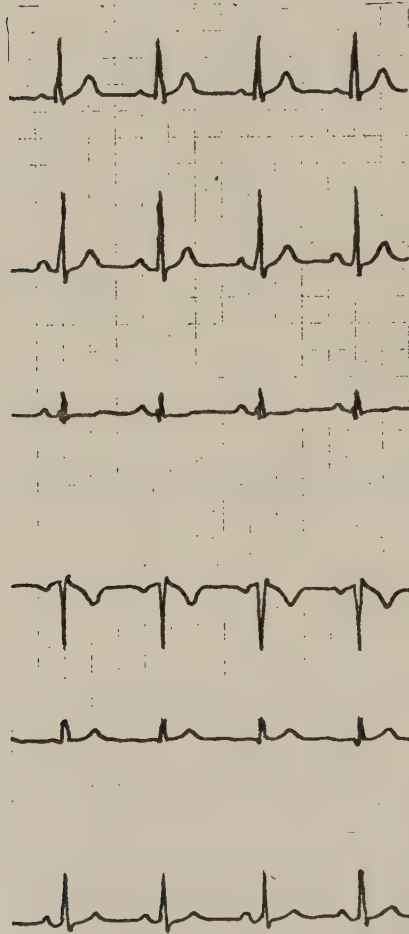
Harnsediment

	vor	3.	7. Tag
Eiweiß	-	-	-
Erys	1	-	-
Leucos	ca. 15	22	23
Schleim	+++	++	+++++
Epitheli- en	+++++	+++++	+++
Ca-Oxalat	++	-	+++

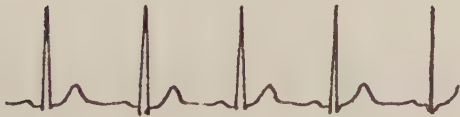
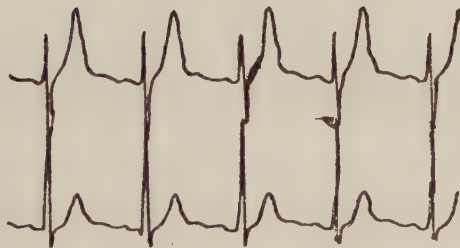
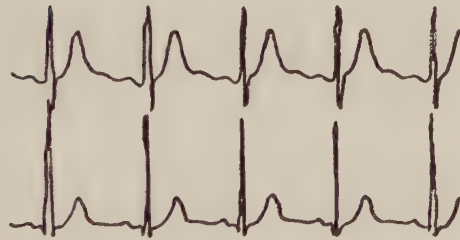
2. E K G

Vp.1 1.EKG vor Medikation Abl.1-aVF

(25 mm Papiergeschwindigkeit)



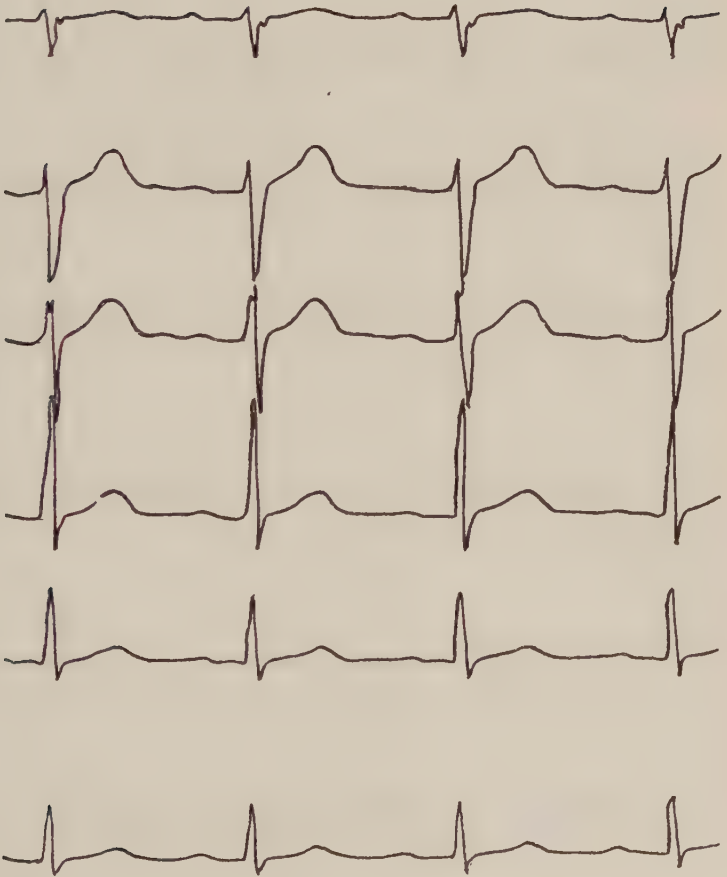
Vp.1 1.EKG vor Medikation V_1-V_6



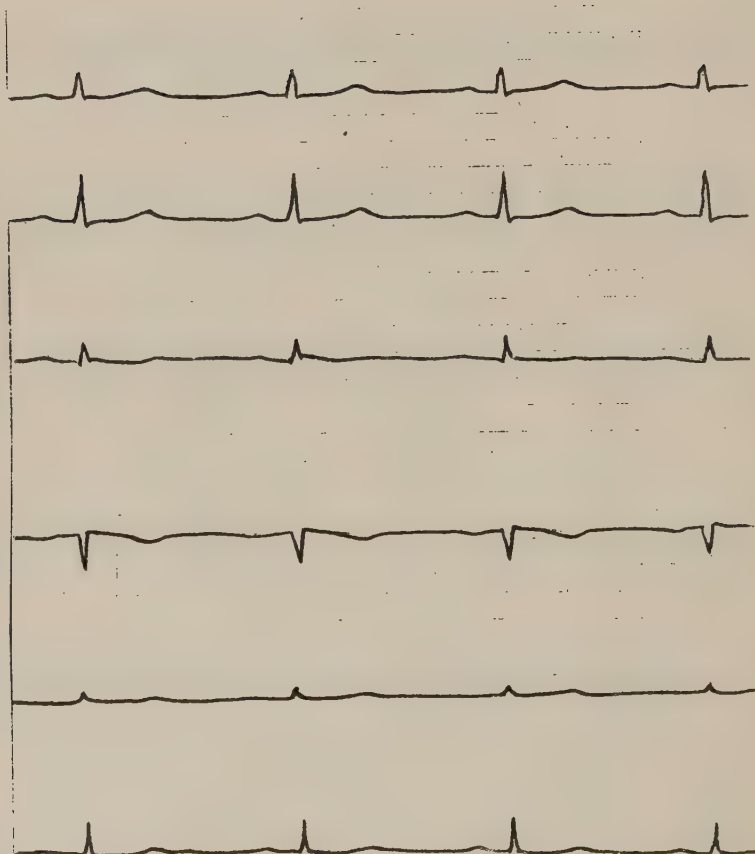
Vp.5 2.EKG Abl.1-aVF



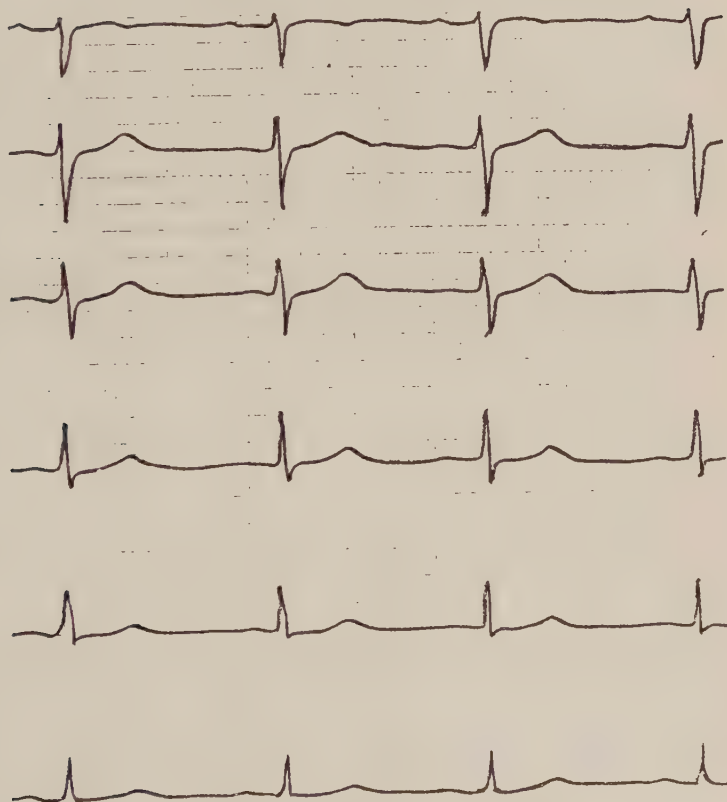
Vp.5 2.EKG V₁-V₆



Vp.9 3.EKG Abl.1-aVF



Vp.9 3.EKG V₁-V₆



Ergebnisse des EKG

EKG-Nr.	Vp.	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit
1	1	80	0,16	0,08	0,36
2		80	0,13	0,06	0,34
3		78	0,16	0,06	0,34
1	2	90	0,15	0,08	0,4 !
2		80	0,14	0,07	0,36
3		67	0,14	0,07	0,4
1	3	67	0,16	0,08	0,34
2		61	0,16	0,08	0,34
3		53	0,16	0,06	0,36
1	4	68	0,2	0,07	0,4
2		59	0,2	0,07	0,38
3		79	0,2	0,07	0,34
1	5	66	0,2	0,09	0,37
2		74	0,2	0,08	0,34
3		77	0,16	0,08	0,36
1	6	93	0,16	0,07	0,36
2		92	0,14	0,07	0,34
3					
1	7	77	0,16	0,06	0,38
2		72	0,16	0,06	0,36
3		68	0,16	0,06	0,4
1	8	68	0,14	0,06	0,4
2		83	0,12	0,06	0,34
3		72	0,1	0,06	0,38
1	9	73	0,1	0,06	0,38
2		87	0,14	0,06	0,38
3		80	0,12	0,06	0,34

4. Subjektive Wirkung des Präparates

<u>Zentral:</u>	Unkonzentriertheit Verschwimmen der Zeilen beim Lesen Erhöhte Müdigkeit und Schlaf- bedürfnis Gesteigerte Eßlust Herabgesetzte Geschmacks- empfindung
<u>Magen-Darmtrakt:</u>	Bauchgrimmen sich innerlich "wund" fühlen
<u>Ableitende Harnwege:</u>	Pollakisurie Brennen in der Harnröhre

Diese genannten subjektiven Empfindungen wurden vor allem am 2. und 3. Tag und ca. 2 Stunden nach Applikation als besonders stark angegeben.

IV. DISKUSSION

1. Auswertung des Blutbildes

Der Normalwert des Hb von Erwachsenen liegt bei Männern bei 14-18 g% und bei Frauen bei 12-16 g%. Der Mittelwert der drei weiblichen Versuchspersonen und der sechs männlichen ergibt vor der Medikation den höchsten Wert von 15,6 g% und 15,7 g%. Der Wert fällt bei der 2. Blutabnahme auf 13,8 g% und 15,2 g%, um den tiefsten Wert von 13,6 g% und 14,4 g% bei der letzten Messung zu erreichen. Der Verdacht liegt nahe, den kontinuierlichen Hb-Abfall als medikamentös anzusehen, wenn auch die Werte noch im Bereich der Norm lagen. Der Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten hat abgenommen, kommt jedoch nicht in den pathologischen Bereich (31,1 pg, 30,59 pg und 30,49 pg, die Norm liegt für Erwachsene bei 27-34 pg). Ebenso hat die Zahl der Erythrozyten abgenommen (5,08, 4,81 und 4,62 Mill/cmm).

Die Zahl der Zellen des weißen Blutbildes hat sich ebenfalls verringert. Die Abnahme unterschreitet nicht die physiologische Grenze. Lymphozyten und Monozyten zeigen einen Anstieg von 39,11 % auf 41,67 % und von 1,44 % auf 5,0 %. Die Thrombozyten sind unter 200 000 abgesunken. Die Retikulozyten, deren Zahl sich erhöht hat, sind unausgereifte Erythrocyten. Die Erhöhung zeigt eine verstärkte Regeneration der Erythrozyten im Knochenmark an.

2. Blutzucker

Die Blutzuckermittelwerte liegen im physiologischen Bereich, zunächst ist ein Abfall der Werte zu erken-

nen. Der letzte Blutzuckerwert zeigt das Maximum an. Daraus ist zu schließen, daß das Mittel keinen wesentlichen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben kann.

3. Blutsenkung

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So führt z.B. eine Gesamtproteinabnahme, eine Albuminzunahme und eine Zunahme der unversesterten Fettsäuren zu einer Senkungsverlangsamung. Betrachtet man die Werte der BKS, so stellt man fest, daß zu Beginn der Kontrollwert schon sehr langsam ist ($3/8$), im Verlauf des Versuchs noch weiter abnimmt ($2,5/5$). Die Norm des oberen Grenzwertes nach 2 Stunden liegt bei Männern und bei Frauen bei 15-20 mm. Da tatsächlich das Gesamtprotein abgenommen hat, Albumin und die unversesterten Fettsäuren zugenommen haben, kann die Veränderung dieser Werte neben unbekannten Faktoren für die BKS-Verlangsamung verantwortlich sein.

4. Leberfunktion

Der Normalwert der SGPT wird mit bis zu 12 mU/ml angegeben. Der Anfangswert von 4,12 mU/ml sinkt auf 3,42 mU/ml, um dann bei der 3. Messung wieder auf 3,98 mU/ml anzusteigen. Der Wert bleibt, abgesehen von der kleinen Schwankung, die physiologisch ist, nahezu gleich.

Ebenso sind die Ergebnisse des Fermentes SGOT zu werten. Bei einem Anfangswert von 4,33 mU/ml und einem Endwert von 3,98 mU/ml bei der Norm von bis zu 12 mU/ml ist eine unter den Versuchsbedingungen faßbare Schädigung der Leber nicht zu erkennen.

Die alkalische Phosphatasebestimmung führt zur Erkennung von Leber- und Gallenwegserkrankungen wie auch Knochenkrankheiten. Der Normalwert wird mit 2 - 5 BE (Bodansky-Einheit) angegeben. Im Wachstumsalter und in der Schwangerschaft sind die Werte physiologisch erhöht. Die Messungen geben Werte von 3,52 BE, 3,71 BE und 2,75 BE an, was zeigt, daß sich keine negative Beeinflussung der Leber ergibt. Die Werte liegen ausnahmslos im Normbereich und geben keine Veranlassung zur Annahme eines pathologischen Prozesses.

Bilirubin entsteht aus Hämoglobin zugrunde gegangener Erythrozyten. Das Hb wird im RES wie Leber, Milz, Knochenmark und wahrscheinlich auch in der Leberzelle zu Bilirubin abgebaut. Physiologisch wird das Bilirubin von der Leberzelle über die Gallenwege in den Darm transprotiert. Fünf Faktoren können Ursache eines erhöhten Bilirubinspiegels sein:

1. Vermehrte hämolytische Vorgänge
2. Bilirubinaufnahme- und Transportstörung in der Leberzelle
3. Störung der Bindung an Glucuronyltransferase in den Lebermikrosomen
4. Ausscheidungsstörung aus den Lebercanaliculi
5. Extrahepatischer Gallengangsverschluß

Fungizide mit bestimmter Substanzgruppe gehören zu den Medikamenten, die eine Hämolyse auslösen können. Damit würde die abnehmende Zahl der Erythrozyten übereinstimmen. Betrachtet man aber die drei Werte, die mit 0,65 mg%, 0,60 mg% und 0,56 mg% in der Mitte der Norm liegen (0,3 - 1,0 mg%), kann man erkennen, daß die abnehmende Erythrozytenkurve nicht auf einer gesteigerten Hämolyse beruht. Das System des Hb-Abbaus dürfte also nicht gestört sein.

Der diagnostische Wert der Bestimmung des Gesamteiweißes ist mäßig. Die Norm wird mit den Werten 6,0 bis 8,0 g% angegeben. Die Berechnung des durchschnittlichen Gesamteiweiß ergibt 7,67 g%, 7,58 g% und 7,33 g%. Die Ergebnisse bewegen sich an der oberen Grenze der Norm. Eine Hyperproteinämie wird bei der Leberzirrhose und Hypergammaglobulinämie vorgefunden. Das Ergebnis der Elektrophorese schließt eine Hypergammaglobulinämie aus. Außerdem überschreiten die Werte der Transaminasen nicht die Norm.

Wird das Gesamteiweiß durch die Elektrophorese in seine Bestandteile zerlegt, steigt der diagnostische Wert. Das Verhältnis der einzelnen Eiweißfraktionen zueinander ist spezifisch für einige Krankheiten. Die Werte des Versuchs ergaben 54,0 g%, 63,0 g% und 58,55 g% Albumin. Im Mittel etwa 60,0 g%, was dem Normalwert entspricht (51-60 g%). α_1 -Globulin hat am Gesamteiweiß einen Anteil von 3-7,4 %. Eine Erhöhung ist u.a. bei entzündlichen Gewebsschäden und bei Infektionskrankheiten beschrieben, eine Verminderung bei akuter Leberatrophie, bei Leberzerfall und nephrotischem Syndrom. Die Ergebnisse dieses Versuches liegen im Normbereich zwischen 4,22 % und 4,33 %. Sie lassen keinen Rückschluß auf eine der oben genannten Erkrankungen zu. Der Normalwert des α_2 -Globulins liegt bei 6,3-11,5 %. Eine Erhöhung und eine Verminderung der α_2 -Globuline ist bei denselben Krankheiten zu verzeichnen wie bei der α_1 -Eiweißfraktion. Die Messungen ergeben Werte von 6,55 % - 8,99 %. Da der niedrige Wert von 6,55 % am 3. Einnahmetag auftritt, kann man eine Reaktion des Körpers ablesen. Da aber alle Werte nicht im pathologischen Bereich liegen, ist auch hier ein Rückschluß auf einen krankhaften Prozeß abwegig. Die Norm der β -Globuline liegt bei 8,7 % bis

14,7 %. Wie auch bei den α -Globulinen ist eine Vermehrung bei Infektionskrankheiten, Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus u.a. beschrieben. Eine Verminderung der Werte wird bei akuter gelber Leberatrophie gefunden, wie es auch schon von den γ -Globulinen her bekannt ist. Die Ergebnisse des Versuchs liegen im Normbereich mit 14,0 %, 10,67 % und 12,78 %, so daß man eine pathologische Veränderung ausschließen kann. Die γ -Globuline sind ein sehr wichtiger Bestandteil der Eiweißfraktion. Die Norm der gesamten γ -Globulinfraktion wird mit 15,4 % - 23,8 % angegeben. Eine Erhöhung der Werte wird auch bei den Krankheiten beschrieben, die bei den α - und β -Globulinen erwähnt wurden. Eine Verminderung ist bei chronisch lymphatischer Leukämie, Plasmazytom, bei Corticoid- und ACHT-Behandlung u.a. festzustellen. Im Versuch ergeben sich die Zahlen von 18,89 %, 16 % und 16,44 %. Die drei Werte sind normal. Eine krankhafte Veränderung liegt in dieser Untersuchungsreihe nicht vor. Begutachtet man alle fünf Eiweißfraktionen und ihre Einzelwerte, so sieht man, daß der wichtige Indikator Serumeiweiß keinerlei Anhaltspunkte für eine pharmakonbedingte Schädigung aufzeigt.

Der Normwert des Ferments LAP liegt bei 11 mU/ml bis 21 mU/ml. Die Aktivität steigt von 14,53 mU/ml auf 16,5 mU/ml und fällt dann auf 13,19 mU/ml zurück. Die drei Werte sind unauffällig.

5. Fettstoffwechsel

Mit der Bestimmung der Gesamtlipide werden die freien Fettsäuren, die Triglyceride, Cholesterin und Phospholipide erfaßt. Die Bestimmung eignet sich als Suchtest für die Erkennung pathologischer Plasmalipide.

Andererseits ist z.B. bei einem Cholesterintest sehr wichtig, die Höhe der Gesamtlipide zu kennen, da dadurch eine Hypercholesterinämie von einer Hyperlipidämie unterschieden werden kann. Die Norm der Gesamtlipide liegt bei 500 mg% - 800 mg%. Ab 1000 mg% kann man von einer Hyperlipidämie sprechen. In diesem Versuch halten sich die Werte im Normbereich bei 837 mg%, 821 mg% und 766 mg%. Beurteilt man jedoch die Werte der Versuchspersonen einzeln, so sind eindeutig manche Werte an der Grenze zur Hyperlipidämie einzustufen. Da diese hohen Werte nicht kontinuierlich festzustellen sind und nur sporadisch auftreten, sind wohl alimentäre Ursachen hierfür verantwortlich.

Die freien Fettsäuren haben quantitativ den kleinsten Anteil an den Gesamtlipiden. Sie sind jedoch sehr wichtig, da sie im Hungerzustand der Hauptenergielieferant sind. Der Normalwert ist mit 400 mval/l bis 600 mval/l Plasma angegeben. Erhöhte freie Fettsäuren findet man bei Insulinmangeldiabetes, Adipositas, Hyperthyreose, Hyperlipoproteinämie u.a. Eine Verringerung ist beschrieben bei einem geringen Plasmaalbuminanteil, da das Albumin den Transport der freien Fettsäuren übernimmt. Im Versuch bewegen sich die Werte zwischen 550 mval/l und 770 mval/l Plasma. Die hohen Werte beruhen sicher auf verstärkter alimentärer Zufuhr, da alle Versuchspersonen auf gesteigerte EBLust hinwiesen und dadurch erhöhter Stoffwechsel möglich ist.

Der Triglycerid-Normwert wird mit 74 mg% - 172 mg% angegeben. Eine Erhöhung der Werte ist bei fettreichen Mahlzeiten, Hypercholesterinämie, Hungeracidose, Blutungen u.a. festzustellen. Den ersten Versuchswert kann man nicht beurteilen, da methodische Fehler bei der Bestimmung auftraten, die folgenden Werte liegen

im Bereich der Norm.

Die Höhe des Serumcholesterins zeigt eine Abhängigkeit vom Alter und der Kostform. Die Versuchspersonen gehören zu der Gruppe der 21- bis 30jährigen, für die 120 mg% - 250 mg% als normal gilt. Eine Vermehrung ist u.a. bei essentieller Hypolipoproteinämie, Hypercholesterinämie, nephrotischem Syndrom und Arteriosklerose beschrieben. Eine Verminderung wird angegeben bei Hyperthyreoidismus aufgrund der gesteigerten Stoffwechsellaage und bei Leberparenchymschaden. Die Werte der Versuchspersonen liegen mit 213,78 mg%, 197 mg% und 182,67 mg% im Bereich der Norm. Das veresterte Cholesterin hat vom Gesamtcholesterin einen Anteil von ca. 70 %. Der Rest ist freies Cholesterin. In beiden Fällen wird die Norm weder unter- noch überschritten. Das Cholesterin wird in der Leber verestert und ist damit ein Indikator der Leberfunktion. Neben den Fettsäuren ist das Glycerin ein wichtiger Indikator für das Ausmaß der Lipolyse. Die in den Fettdepots gespeicherten Triglyceride werden bei Bedarf hydrolytisch gespalten, wobei freie Fettsäuren und freies Glycerin entstehen. Eine Erhöhung des Glycerins findet man bei Diabetes mellitus, Pankreatitis, Glycogenose u.a.. Die Werte der Gesamtglycerine sind auffällig mit 6,8 mg%, 10,9 mg% und 10,75 mg% bei einer Norm von 5 mg% - 12 mg%, normal sind ebenso die Ergebnisse des Glycerid-Glycerins, dessen Werte die Höhe von 6,15 mg%, 10,2 mg% und 9,92 mg% erreicht haben bei einem physiologischen Wert von 7,7 mg % bis 17,9 mg%. Mit 0,5 mg% - 1,7 mg% ist die Norm des freien Glycerins beschrieben. Auch hier bewegen sich die Werte im physiologischen Bereich. Die oben genannten Erkrankungen können also mit jenem Test ausgeschlossen werden.

6. Nierenfunktion

Der Harnstoff ist das wichtigste Endabbauprodukt des Eiweißstoffwechsels. Der Anteil im Serum ist altersabhängig und beträgt bei Erwachsenen 10 mg% - 42 mg%. Der Spiegel wird physiologisch erhöht durch proteinhaltige Kost. Viele Nierenerkrankungen, Traumen, Schock u.a. führen zu pathologischer Erhöhung. Die Werte der Versuchspersonen ergeben 14,78 mg%, 13,79 mg% und 10,59 mg%. Die Renal-Ausscheidung dürfte durch das Präparat also nicht beeinträchtigt werden.

Serumkreatin ist ein Zwischenprodukt des Intermediärstoffwechsels. Die Normalwerte liegen bei 1,0 mg% bis 1,5 mg%. Die Werte des Versuchs liegen mit 0,94 mg%, 1,02 mg% und 1,05 mg% im Normbereich, was keinen Anhalt für eine Beeinflussung der renalen Ausscheidung gibt.

Harnkreatinin ist das Anhydrid des Kreatins. Mit Hilfe des Kreatinintestes kann man eine Funktionsprüfung der Glomerula und der Tubuli vornehmen. Der physiologische Wert wird bei 14,0 mg% - 26,0 mg% gefunden. Die Werte des Versuchs geben mit 27,02 mg%, 24,7 mg% und 25,12 mg% an, daß auch hier keine pathologische Veränderung sich entwickeln konnte.

Das Harnsediment gibt guten Aufschluß über die Funktion der Niere und der Harnwege. Glomerula filtrieren Protein normalerweise nur bis zum Molekulargewicht von 70 000, z.B. Hämoglobin. Liegen pathologische Verhältnisse vor, werden die Glomerula durchlässiger, es können Eiweißkörper von höherem Molekulargewicht permeieren. Die Norm der Proteinausscheidung im Harn beträgt etwa 2 mg% bis 8 mg%. Eine erhöhte Proteinurie

ist oft bei körperlicher Anstrengung, Kälteeinwirkung und Nierenerkrankungen zu vermerken. Der Harnstatus der Probanden zeigt an keinem der drei Tage Proteinurie. Man kann also eine Nierenbeteiligung ausschließen. Wie die Proteinurie ein Indikator für Schäden der Niere ist, so zeigen auch Erythrocyten im Harn Harnwegsinfektionen oder Nierenerkrankungen an. Im Versuch wurde beim 1. Testtag bei einer weiblichen Versuchsperson 1/E Erythrocyt gefunden, was auf eine vorhergegangene Menstruation zurückzuführen ist. Leukocyten traten vereinzelt auf, die Anzahl steigt jedoch kontinuierlich an. Da die Probanden auch über Harndrang und Brennen in der Harnröhre klagten, ist eine leichte Schleimhautreizung der abführenden Harnwege möglich. Schleim findet sich nur bei den weiblichen Versuchspersonen. Es handelt sich sicher um Vaginalschleim. Epithelien sind für die Diagnostik von geringer Bedeutung, da es nur abgeschilferte Zellen sind. Von den Kristallen sind hier nur die Ca-Oxalate bestimmt worden. Pathologische Veränderungen lagen nicht vor.

7. EKG-Auswertung

Vor Medikation bewegte sich die Frequenz der Probanden zwischen 66 und 93 Schlägen/min., beim 2. Versuchstag zwischen 59 und 92 Schlägen/min. und beim letzten Versuchstag zwischen 53 und 90 Schlägen/min., wobei die, die mit hohem Puls begonnen hatten, den hohen Puls beibehielten. Bei allen EKG ist der Sinusrhythmus streng eingehalten. Die Vorhofdepolarisation PQ wird bei den drei Untersuchungen mit 0,1-0,2 sec. angezeigt. Der Kammerkomplex QRS dauert zwischen 0,04 und 0,08 sec., wobei meistens die Werte vor Medikation beibehalten werden. Die Repolarisationszeit des Vor-

hofs QT beträgt zwischen 0,34 und 0,40 sec.. Eine Probandin zeigt vor Medikation eine Repolarisationszeit von 0,40 sec., bei einer Frequenz von 90 Schlägen/min., was als anormal langsam gilt. Diese Verzögerung ist unter der Einnahme der Kapseln nicht zu verzeichnen, die Werte normalisieren sich. Alle im EKG angegebenen Größen liegen im Normalbereich, und da in den meisten Fällen die Probanden die Ausgangswerte beibehalten, ist daraus zu schließen, daß das Antimykotikum "BAY c 9263" keinen Einfluß auf die Herzfunktion haben dürfte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das orale Antimykotikum "BAY c 9263", ein (1-imidazolyl)-diphenyl-essigsäure-methylester-hydrochlorid, wurde geprüft auf seinen Einfluß auf das Blutbild, die Funktion des Herzens, der Leber und der Niere. Es ergab sich, daß das Antimykotikum "BAY c 9263" unter den Bedingungen eines Kurzzeitversuchs und bei einer Tagesdosis von 3 x 500 mg bei Erwachsenen keinen eindeutig toxischen Einfluß auf das Blutbild, auf die Leber- und Nierenfunktion und auf die mit dem EKG erfaßte Herzfunktion ausübt.

VI. LITERATURANGABEN

- AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1964.
- BEGEMANN, H. und
HARWERT, H.G.: Praktische Hämatologie.
Stuttgart 1967.
- BREUER, E. und
STRAHLER, G.: Medizinische Welt 17, 1013,
1966.
- BURG, H.: Medizinische Klinik 22, 534,
1968.
- DEUTSCH, E. und
GEYER, G.: Laboratoriumsdiagnostik,
Normalwerte und Interpretation.
Verlag August Steinkopf,
Berlin 1969.
- FRAHM, H.: Deutsche Medizinische Wochen-
schrift 91, 499, 1966.
- GROSS, R. und
JAHN, D.: Lehrbuch der Inneren Medizin.
F.K. Schattauer Verlag,
Stuttgart 1966.
- HALLMANN, L.: Klinische Chemie und Mikro-
skopie.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1960.
- HESS, B.: Enzyme im Blutplasma.
Stuttgart 1966.

- HOPPE-SEYLER und
THIERFELDER: Handbuch der physiologischen
und pathologisch-chemischen
Analyse.
Springer Verlag, Berlin-Göt-
tingen-Heidelberg 1953.
- HORNBOSTEL, H.: Deutsche Medizinische Wochen-
schrift 92, 398, 1967.
- KARLSON, P.: Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1967.
- KRESS, H. v.: Taschenbuch der medizinischen
klinischen Diagnostik.
Verlag J.F. Bergmann,
München 1959.
- KUSCHINSKY, G. und
LÜLLMANN, H.: Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1970.
- MARETIC, Z.: Medizinische Klinik 18, 1352,
1964
- MEYTHALER, F.: Klinik der Gegenwart.
Urban u. Schwarzenberg Verlag,
München-Berlin 1963.
- MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Ver-
giftungen.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1964.
- PEZOLD, F.A.: Lipide und Lipoproteide im
Blutplasma.
Springer Verlag 1961.
- PSCHYREMBEL, W.: Klinisches Wörterbuch.
Walter de Gruyter & Co. Verlag,
Berlin 1964.

- RICHTERICH, R.: Klinische Chemie.
Frankfurt 1965.
- SCHETTLER, G.: Innere Medizin. Band II.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1970.
- SCHMIDT, E. und F.W.: Enzymfibel.
Boehringer Mannheim GmbH,
1969.
- SCHWEDEL, J.B.: EKG-Interpretation.
Gödecke AG, Berlin.
- Testfibel.
Boehringer Mannheim GmbH
Biochemica.
- WEISS, G.: Diagnostische Bewertung von
Laborbefunden.
J.F. Lehmanns Verlag,
München 1970.

Herrn Professor Dr. A. Doenicke danke ich für
die Überlassung des Themas.

Lebenslauf

Als zweite Tochter des Architekten Wilhelm Arthur Hoh und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Obergethmann wurde ich in Herrsching am 30. Oktober 1946 geboren.

1953 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Diessen, 1967 erhielt ich vom Humanistischen Gymnasium Weilheim das Reifezeugnis.

Seit dem Wintersemester 1967 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Fach Humanmedizin. Das Studium schloß ich im Juni 1973 mit dem Staatsexamen ab.

